ChinaXiv合作期刊

综述

肝纤维化影像学及血清学诊断方法的研究进展

叶凡豪,李显文,杨孟雪,李凤萍,安小娟,李 娅
遵义医学院附属医院内分泌科,贵州 遵义 563003

摘要: 肝纤维化本质上是肝脏反复发生弥漫性损伤—修复,是慢性肝脏疾病发展为肝硬化的必经阶段。预防肝纤维化发生、阻止肝纤维化发展,对肝硬化甚至肝癌的发生具有重要意义,但是肝纤维化的早期发现、诊断存在困难。肝组织活检是金标准,但是因其创伤性等难以推广。随着科技不断发展和对肝脏损伤—肝纤维化—肝癌发生、发展过程的认识不断加深,各种无创性诊断肝纤维化方法不断被提出及广泛应用。现就对此类技术的研究进展作一综述。
关键词:肝纤维化;血清学;影像学;诊断

Advances in imaging and serological diagnosis of hepatic fibrosis

YE Fanhao, LI Xianwen, YANG Mengxue, LI Fengping, AN Xiaojuan, LI Ya
Department of endocrinology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, China

Abstract: Hepatic fibrosis is a recurrent and diffuse lesion in the hepar, and it is a necessary stage in the development of chronic hepatic disease. Prevention of the occurrence and development of hepatic fibrosis has important significance to hepatic cirrhosis and even hepatocarcinoma, but the early discovery and diagnosis of the hepatic fibrosis presents some difficulty. Though liver biopsy is the gold standard, it is difficult to be popularized because of its trauma. With the continuous development of science and technology, and the deepening understanding of the occurrence and development of hepatic damage, hepatic fibrosis and hepatocarcinoma, all kinds of non-invasive methods for diagnosis of hepatic fibrosis have been proposed and widely used. This paper reviews the research progress of these techniques.
Key words: hepatic fibrosis; serum; imaging; diagnosis

chinaXiv:201712.00485v1

肝纤维化的本质是肝脏在受损后,其实质与非实质细胞将分泌大量细胞因子,通过激活肝星状细胞转化为成纤维细胞和肌成纤维细胞,细胞外基质合成大于降解,导致胶原纤维过度沉积于肝脏组织[1],是慢性肝脏疾病发展为肝硬化的必经阶段。通过调节生活方式及适当的治疗,肝纤维化可减轻甚至痊愈,但发展到中晚期肝硬化则不可逆转[2]。因此早期诊断肝纤维化并及早干预疾病的进展,能在一定程度上改善慢性肝病患者的预后。

诊断肝纤维化的金标准为肝活检,但肝活检存在一定的局限性—没有穿刺到病变组织而带来的抽样误差及观察者的主观性,并且存在一定的风险性,包括有创性、低重复性、多并发症(出血、气胸、结肠和胆囊穿孔、0.03% 的死亡率)。为了更简便地诊断和评估肝纤维化,不断有学者研究、创建非创伤性诊断方法并且进行临床验证。目前研究较多的主要有影像学、血清学及由血清学指标建立的数学模型等检查方法。

收稿日期:2016-05-21
基金项目:国家自然科学基金(NO:81560147);贵州省科技攻关项目[黔科合SY字(2012)3116号];贵州省科学技术基金项目[黔科合J字LKZ(2013)53号];遵义医学院博士启动基金(F-588)
作者简介:叶凡豪,E-mail: 351235820@qq.com
通信作者:李显文,教授,研究生导师,E-mail: zylxw19580714@sina.com

1 影像学方法

常规影像学检查如常规腹部彩超、腹部CT平扫等,只有在肝病进展到肝硬化和门脉高压时才能显现异常图像,然而瞬时弹性超声(TE)、声脉冲辐射力成像(ARFI)和磁共振弹性成像(MRE)可以弥补这一不足。

1.1 瞬时弹性超声

TE由法国Echosens研制,是通过结合超声与低频弹性波来测量组织硬度,于2004年首次被应用于测量丙型肝炎患者的肝硬度。Aykut[3]以88名肝活检确诊为非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的患者为研究对象,依照Kleiner肝纤维化评分系统[4],利用TE诊断为显著肝纤维化(F2+F3+F4纤维化)的灵敏度、特异性达到75%、93.2%。然而肥胖、高龄、高体质指数、肋间隙狭窄以及合并腹水等因素会影响测定的成功率[5-7]。

1.2 声脉冲辐射力成像

ARFI是指用常规B超动态监测肝硬度,该技术操作简单、无创伤,因此对非侵入性床旁评价肝硬度而言,

ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:201712.00485v1

可优先选择该技术。ARFI与肝纤维化分级相关,对诊断进展期肝纤维化(F2)的AUC为0.89,与TE拥有相似的精确度[8]。但在肝纤维化分级很低的情况下,ARFI检测值与肝脏炎性反应的严重程度呈正比升高,也因肥胖而升高。

1.3 磁共振弹性成像

MRE通过发射低频信号,检测与人体组织弹性有关的参数,并在图像上反映评估肝纤维化,是一种高价值的无创诊断方法。MRE对诊断肝纤维化的性能优于天冬氨酸氨基转移酶/血小板指数APRI,较TE更适用于肥胖患者[9]。有文献报道,MRE与肝纤维化分级存在相关性,r为0.854(P<0.001)[10],斯皮尔曼系数为0.622(P<0.001)[11]。然而肝脏炎症活动、门静脉高压等因素可降低MRE的准确性。Castera等[12]认为MRE作为检测肝纤维化的影像学方法,具有很大的潜力,但目前仍不完善,需要进行更多的试验去证实其临床价值。MRE虽然对中晚期肝硬化的区分有较明显的优势,但对轻中度的肝纤维化尚有不足之处。

2 血清学诊断及数学模型方法

肝纤维化血清学检测主要有常规血清学指标,如肝脏病学指标丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、γ-谷氨酰转肽酶(GGT)、γ-球蛋白、白/球蛋白比值(A/G)、总胆红素、载脂蛋白A1(Apo A1);肾功能指标血清肌酐(Urea);血液学指标血小板计数(PLT)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶原活动度(PTA);血脂胆固醇、甘油三脂(TG);胰岛素抵抗指数(IR)等;免疫学指标如α2巨球蛋白(α2M)、结合珠蛋白(Hpt)等。及肝纤维化血清标志物如:透明质酸(HA)、层粘素(LN)、Ⅲ型前胶原肽(PⅢNP)、Ⅳ型胶原(CⅣ)、组织金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)、转化生长因子(TGF)等,并依靠这些指标通过建立血清学模型进行诊断。

2.1 应用常规血清学指标建立模型

2.1.1 天冬氨酸氨基转移酶/血小板指数

2003年由美国学者提出,其公式:APRI=[AST(U/L)/AST正常参考值上限(U/L)/BPC(×109/L)]×100,依照Ishak病理分期检测肝纤维化(F0~F2)和肝硬化(F5~F6)的AUC分别是0.89和0.94,可避免49%的肝纤维化患者和19%的肝硬化患者进行肝活检。Carlo[13]对非酒精性肝病的显著肝纤维化(F>2)进行预测,APRI>0.4时灵敏性和<0.4时的阴性预测值均达到100%。Schiavon等[14]的研究认为,对于慢性丙肝患者,其APRI的AUC为0.8,预测F0~F1(APRI<0.4)的阴性预测值达到93%,预测F2~F4(APRI≥0.95)的阳性预测值为66%,避免了52%的患者进行肝活检。APRI只含2项临床常用指标,便于在临床上的应用,然而由于未纳入其他重要的临床因素,APRI的诊断价值有限。且影响AST、PLT值的因素较多,因此缺乏特异性。

2.1.2 非酒精性脂肪性肝病评分

非酒精性脂肪性肝病评分(NFS)是Angulo等[15]通过分析人口统计学资料、临床数据和实验室变量建立的多变量模型,包含六个变量(年龄,高血糖,体质量指数,血小板计数,白蛋白,和谷草转氨酶/谷丙转氨酶比值),NFS<-1.455除外进展性肝纤维化,NFS>0.676诊断进展性肝纤维化。Angulo以733例肝穿刺作为评估标准,在建模组中NFS<-1.455的阴性预测值和NFS>0.676的阳性预测值分别为93%和90%,验证组分别为88%和82%。Meta分析显示,在13项研究共3064例患者中,NFS检测为进展性纤维化(stage≥3)的AUC为0.85(0.81~0.90)[16]。美国胃肠病协会指南已于2012年推荐使用NFS评估NAFLD患者的肝脏纤维化状况[17]。

2.1.3 AAR指数

虽然AAR指数(AST/ALT)≥1对慢性丙肝患者诊断为肝硬化的阳性预测值达64%~90%,却无法对肝纤维化准确分级[18]。

2.1.4 API模型

API(年龄/PLT)≤2排除肝纤维化、>7存在肝纤维化[19]。Lackner等[20]通过对211例慢性丙型肝炎的API、APRI计算,依据Ishak病理分期预测肝纤维化(F3~F6)的AUC分别为0.74和0.8,重度肝纤维化(F5~F6)的AUC分别为0.91和0.9,虽然此模型容易应用于临床,但因特异度低,只能用于少数慢性丙型肝炎患者肝纤维化评估。

2.2 结合免疫学指标建立模型

FibroTest是由法国学者于2001年提出,其公式是:FT值=4.467×l g(α2M)-1.357×l g(Hpt)+1.017×l g(GGT)+0.0281×(年龄)+1.737×l g(TBil)-1.184×(apoA I)+0.301×(性别,男=1、女=0)-5.540。Myers等[21]通过对慢性乙肝肝硬化患者研究发现,FibroTest诊断肝纤维化(F2~F4)的AUC达到0.78±0.04,因此可避免46%的患者进行肝活检。Castéra等[22]结合Fibroscan、Fibrotest结果与肝活检进行比较发现,肝纤维化>F2、>F3、F4的符合率分别为84%、95%、94%。

2.3 结合肝纤维化指标建立模型

2.3.1 FibroSpect Ⅱ

美国的Patel等[23]通过检测HA、TIMP-1和α2M 3项指标提出了FibroSpect Ⅱ,依照Metavir病理分期(F0~F4),诊断中重度肝纤维化(F2~F4)的AUC达到0.831,当临界值>0.36时,在294例慢性丙肝患者组成的建模组中敏感度和特异度分别为0.826和0.662,在402例慢性丙肝患者组成的验证组中分别是0.769和0.732。

2.3.2 FibroMeter

法国的Paul等[24]对383例病毒性肝炎患者进行研究,建立了包括有PLT、PTA、AST、Urea、α2-MG、HA等6个参数所建立的数学模型,其公式:Fibrometer=-0.007×PLT(g/L)-0.049×PTA(%)+0.012×

ChinaXiv合作期刊

AST(U/mL)+0.005×α2M(mg/dL)+0.021×HA(mg/L)-0.270×Urea(mmol/L)+0.027×年龄+3.718,对临床明显纤维化的诊断准确性为82.1%;针对酒精性肝病,其公式为:FibroMeter=-0.169×PTA(%)+0.015×α2MG(mg/dL)+0.032×HA(mg/L)-0.140×年龄+16.541,其诊断中重度纤维化(F2~F4)的AUC达到(0.962±0.018)。Aykut[3]以88名肝活检确诊为NAFLD的患者为研究对象,利用FIbroMeter、NFS和TE诊断显著纤维化(F2+F3+F4纤维化)灵敏度和特异度分别为38.6%、86.4%;50.3%、88.6%;75%、93.2%。

3 小结

Liu[25]通过综述既往研究结果,认可了上述肝纤维化指标的诊断价值,但肝脏炎症、代谢或清除能力下降等因素会影响上述指标的特异性。因此,在临床上应用影像学检查联合无创血清学模型将更有利于肝纤维化的早期诊断和进程,对制定更为个性化的肝纤维化治疗方案具有重要的临床意义。

参考文献:

[1] Bedossa P. Reversibility of hepatitis B virus cirrhosis after therapy: who and why?[J]. Liver Int, 2015, 35(1): 78-81.

[2] Puche JE, Saiman Y, Friedman SL. Hepatic stellate cells and liver fibrosis[J]. Compr Physiol, 2013, 3(4): 1473-92.

[3] Aykut UE, Akyuz U, Yesil A, et al. A comparison of FibroMeter (TM) NAFLD Score, NAFLD fibrosis score, and transient elastography as noninvasive diagnostic tools for hepatic fibrosis in patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease[J]. Scand J Gastroenterol, 2014, 49(11): 1343-8.

[4] Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease[J]. Hepatology, 2005, 41(6): 1313-21.

[5] Foucher J, Castéra L, Bernard PH, et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2006, 18(4): 411-2.

[6] Roulot D, Czernichow S, Le CH, et al. Beaugrand M.liver stiffness values in apparently healthy subjects:influence of gender and metabolic syndrome[J]. Hepatol, 2008, 48(5): 606-13.

[7] Salles N, Dussarat P, Foucher J, et al. Non-invasive evaluation of liver fibrosis by transient elastography and biochemical markers in elderly inpatients[J]. Gastroenterol Clin Biol, 2009, 33(4): 126-32.

[8] Ebinuma H, Saito H, Komuta M, et al. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography using acoustic radiation force impulse: comparison with Fibroscan(R) [J]. J Gastroenterol, 2011, 46(10): 1238-48.

[9] Huwart L, Sempoux C, Salameh N, et al. Liver fibrosis:noninvasive assessment with Mr elastography versus aspartate aminotransfer-ase-to-platelet ratio index[J]. Radiology, 2007, 245(2): 458-66.

[10] Kim BH, Lee JM, Lee YJ, et al. Mr elastography for noninvasive assessment of hepatic fibrosis: experience from a tertiary center in Asia[J]. J Magn Reson Imaging, 2011, 34(5): 1110-6.

[11] Godfrey EM, Patterson AJ, Priest AN, et al. A comparison of Mr elastography and P-31 Mr spectroscopy with histological staging of liver fibrosis[J]. Eur Radiol, 2012, 22(12): 2790-7.

[12] Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C[J]. Gastroenterology, 2012, 142(6): 1293-302.

[13] Carlo F, Smirne C, Toniutto P, et al. Assessment of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C and normal alanine aminotransferase values: The role of AST to the platelet ratio index [J]. Clin Biochem, 2006, 39(4): 339-43.

[14] Schiavon LL, Schiavon JL, Filho RJ, et al. Simple blood tests as noninvasive markers of liver fibrosis in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection[J]. Hepatology, 2007, 46(2): 307-14.

[15] Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD[J]. Hepatology, 2007, 45(4): 846-54.

[16] Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity[J]. Ann Med, 2011, 43(8): 617-49.

[17] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology[J]. Gastroenterology, 2012, 142(7): 1592-609.

[18] Lichtinghagen R, Bahr MJ. Noninvasive diagnosis of fibrosis in chronic liver disease[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2004, 4(5): 715-26.

[19] Maor Y, Bashari D, Kenet G, et al. Non-invasive biomarkers of liver fibrosis in hemophilia patients with hepatitis C: Can you avoid liver biopsy[J]. Haemophilia, 2006, 130(4): 372-9.

[20] Lackner C, Struber G, Liegl B, et al. Comparison and validation of simple noninvasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C[J]. Hepatology, 2005, 41(6): 1376-82.

[21] Myers RP, Ratziu V, Imbert-Bismut F, et al. Biochemical markers of liver fibrosis: A comparison with historical features in patients with chronic hepatitis C[J]. Am J Gastroenterol, 2002, 97(9): 2419-25.

[22] Castera L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C[J]. Gastroenterology, 2005, 128(2): 343-50.

[23] Patel K, Gordon SC, Jacobson I, et al. Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moder-ate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients[J]. J Hepatol, 2004, 41(6): 935-42.

[24] Calès P, Oberti F, Michalak S, et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis[J]. Hepatology, 2005, 42(6): 1373-81.

[25] Liu T, Wang X, Karsdal MA, et al. Molecular serum markers of liver fibrosis[J]. Biomark Insights, 2012, 7(1): 105-17.

chinaXiv:201712.00485v1